

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2000-302567  
(P2000-302567A)

(43) 公開日 平成12年10月31日 (2000. 10. 31)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>		識別記号	F I	テ-マコ-ト* (参考)
C 0 4 B	38/10		C 0 4 B 38/10	L 4 C 0 8 1
A 6 1 K	6/033		A 6 1 K 6/033	4 C 0 8 9
A 6 1 L	27/00		A 6 1 L 27/00	J 4 G 0 3 0
C 0 1 B	25/32		C 0 1 B 25/32	B
C 0 4 B	35/447		C 0 4 B 35/00	S
			審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 8 頁)	
(21) 出願番号	特願平11-105579		(71) 出願人	000221122 東芝セラミックス株式会社 東京都新宿区西新宿七丁目 5 番25号
(22) 出願日	平成11年 4 月13日 (1999. 4. 13)		(71) 出願人	591030983 科学技術庁無機材質研究所長 茨城県つくば市並木 1 丁目 1 番地
			(71) 出願人	591121410 東芝電興株式会社 東京都港区新橋 5 丁目22番10号 松岡田村 町ビル
			(74) 代理人	100074538 弁理士 田辺 徹
			最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 リン酸カルシウム系多孔質焼結体およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 機械的強度が十分で、生体親和性が高く、大半の気孔が満遍なく連通状態にあり、かつ気孔内に骨芽細胞等が侵入しやすい多孔質構造を持つリン酸カルシウム系多孔質焼結体およびその製造方法を提供する。

【解決手段】 焼結体の気孔率が55%以上90%以下であり、球状の気孔がほぼ全体にわたって連通しており、気孔間の連通部分の平均的な直径が50  $\mu$ m以上であり、気孔径が150  $\mu$ m以上であり、焼結体の三点曲げ強さが5 MPa以上であるリン酸カルシウム系多孔質焼結体とその製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 多孔質構造を有するリン酸カルシウム系の焼結体において、焼結体の気孔率が55%以上90%以下であり、球状の気孔がほぼ全体にわたって連通しており、気孔間の連通部分の平均的な直径が50μm以上であり、かつ、気孔径が150μm以上であり、焼結体の三点曲げ強さが5MPa以上であることを特徴とするリン酸カルシウム系多孔質焼結体。

【請求項2】 リン酸カルシウム系多孔質焼結体の骨格部分が概略緻密化したリン酸カルシウム系焼結体からなり、その表面部分が微細な凹凸もしくはリン酸カルシウム系の多孔質焼結体より成る層を有し、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の比表面積が0.1m<sup>2</sup>/g以上であることを特徴とする、請求項1記載のリン酸カルシウム系多孔質焼結体。

【請求項3】 リン酸カルシウム系多孔質焼結体が、CaHPO<sub>4</sub>、Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>OH、Ca<sub>4</sub>O(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>、Ca<sub>3</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>、Ca(PO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>、Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>、Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>Oからなる1群の化合物の1種以上を主成分とすることを特徴とする請求項1又は2記載のリン酸カルシウム系多孔質焼結体。

【請求項4】 Caの成分の一部が、Sr、Ba、Mg、Fe、Al、Y、La、Na、K、Ag、Pd、Zn、Pb、Cd、H、および、この他の希土類から選ばれる一種以上で置換され得るものであり、また、(PO<sub>4</sub>)成分の一部が、VO<sub>4</sub>、BO<sub>3</sub>、SO<sub>4</sub>、CO<sub>3</sub>、SiO<sub>4</sub>から選ばれる一種以上で置換され得るものであり、さらに、(OH)成分の一部が、F、Cl、O、CO<sub>2</sub>、I、Brから選ばれる一種以上で置換され得るものであることを特徴とする請求項3記載のリン酸カルシウム系多孔質焼結体。

【請求項5】 リン酸カルシウム系多孔質焼結体が、リン酸カルシウムからなり、結晶体、同型固溶体、置換型固溶体、侵入型固溶体のいずれかであり、非化学量論的欠陥を含み得るものであることを特徴とする請求項1又は2記載のリン酸カルシウム系多孔質焼結体。

【請求項6】 リン酸カルシウム系粉末および架橋重合により硬化し得る有機物質を溶媒に分散または溶解させたスラリーを調整する工程と、このスラリーに起泡剤を添加し攪拌および気体導入の両方または一方により所定の容積まで起泡し、泡沫状態のスラリーとする工程と、泡沫状態のスラリーに架橋剤および架橋開始剤の両方または一方を添加して混合し、型内に導入して架橋重合により硬化し成形体とする工程と、この成形体を乾燥して焼結する工程を具備することを特徴とするリン酸カルシウム系多孔質焼結体の製造方法。

【請求項7】 架橋重合により硬化し得る有機物質が、ポリアクリルアミド、ポリエチレンイミン、またはポリプロピレンイミンのアミノ基を含む線状、分枝状、また

はブロック状の形態を有するポリマーであり、架橋剤が、ソルビトールポリグリシジルエーテル、ポリグリセロールポリグリシジルエーテル、ペンタエリスリトールポリグリシジルエーテル、ジグリセロールポリグリシジルエーテル、グルセロールポリグリシジルエーテル、又はポリメチロールプロパンポリグリシジルエーテルのエポキシ基を2以上持つエポキシ化合物であることを特徴とする請求項6記載のリン酸カルシウム系多孔質焼結体の製造方法。

【請求項8】 リン酸カルシウム系多孔質焼結体の骨格部分の表面を酸によりエッチングし、骨格部分の表面に微細な凹凸を設けることを特徴とする請求項6または7記載のリン酸カルシウム系多孔質焼結体の製造方法。

【請求項9】 酸によるエッチング工程が、酸流路内に流路を遮るように設置されたリン酸カルシウム系多孔質焼結体の気孔内に酸を流通させる工程から成ることを特徴とする、請求項8記載のリン酸カルシウム系多孔質焼結体の製造方法。

【請求項10】 リン酸カルシウム系多孔質焼結体の、概略緻密化したリン酸カルシウム系焼結体より成る骨格部分の表面に、リン酸カルシウム系粉末を含むスラリーを付着させ、乾燥し、焼結して、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の骨格部分の表面に概略緻密質のリン酸カルシウム系焼結体の層を設けることを特徴とする、請求項6～9のいずれか1項に記載のリン酸カルシウム系多孔質焼結体の製造方法。

【請求項11】 リン酸カルシウム系多孔質焼結体の、概略緻密化したリン酸カルシウム系焼結体より成る骨格部分の表面に、リン酸カルシウム系粉末を含むスラリーを付着させ、乾燥し、焼結して、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の骨格部分の表面に多孔質のリン酸カルシウム系焼結体の層を設けることを特徴とする、請求項6～10のいずれか1項に記載のリン酸カルシウム系多孔質焼結体の製造方法。

【請求項12】 リン酸カルシウム系粉末が、CaHPO<sub>4</sub>、Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>OH、Ca<sub>4</sub>O(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>、Ca<sub>3</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>、Ca(PO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>、Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>、Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>Oからなる1群の化合物の1種以上を主成分とすることを特徴とする請求項6乃至11のいずれか1項に記載のリン酸カルシウム系多孔質焼結体の製造方法。

【請求項13】 Caの成分の一部が、Sr、Ba、Mg、Fe、Al、Y、La、Na、K、Ag、Pd、Zn、Pb、Cd、H、および、この他の希土類から選ばれる一種以上で置換され得るものであり、また、(PO<sub>4</sub>)成分の一部が、VO<sub>4</sub>、BO<sub>3</sub>、SO<sub>4</sub>、CO<sub>3</sub>、SiO<sub>4</sub>から選ばれる一種以上で置換され得るものであり、さらに、(OH)成分の一部が、F、Cl、O、CO<sub>2</sub>、I、Brから選ばれる一種以上で置換され得る

ものであることを特徴とする請求項1記載のリン酸カルシウム系多孔質焼結体の製造方法。

【請求項14】 リン酸カルシウム系粉末が、リン酸カルシウムからなり、結晶体、同型固溶体、置換型固溶体、侵入型固溶体のいずれかであり、非化学量論的欠陥を含み得るものであることを特徴とする請求項6乃至11のいずれか1項に記載のリン酸カルシウム系多孔質焼結体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、骨や歯の置換材、修復材、薬剤徐放性基材、骨もしくは軟骨組織等の培養容器あるいは誘導容器として利用できるリン酸カルシウム系多孔質焼結体とその製造方法に関し、さらに詳しくは、生体との親和性や骨形成に必要な細胞侵入性、強度などの特性が優れている多孔質構造を持つリン酸カルシウム系多孔質焼結体とその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】歯科、脳外科、形成外科、整形外科などで、人工骨、人工歯、骨類の補填などに用いられる材料(以下「骨補填材」という)としては、毒性がなく、機械的強度が十分で、生体組織と親和性が高く結合しやすいと共に、生体内で自然に消滅し、新生骨と自然に置きかえられるものが好ましい。

【0003】このような観点から、リン酸カルシウム化合物からなる多孔質構造の骨補填材が用いられる。

【0004】多孔質構造を持つ骨補填材の製造方法として、原料粉末と熱分解物質を混合し、所定の形状に成形した後、加熱して熱分解物質の除去と原料粉末の焼結を行う方法が知られている(特開昭60-21763号公報、特開昭60-16879号公報)。

【0005】しかしながら、これらの従来公知の製造方法では、気孔を形成するために添加した熱分解物質が必ずしも満遍なく接触するとは限らず、したがって、形成された気孔の大部分は独立した気孔となり易い。また、形成された隣接気孔同士が接しており、連続していたとしても、各気孔の連通する部分(以下「連通部」又は「連通部分」という)の断面積が小さくなる。このような気孔構造では、生体内に補填しても、各気孔内に満遍なく骨生成に必要な細胞(骨芽細胞等)を侵入させることが困難である。

【0006】そこで、連通部の断面積を大きくする目的で、可燃性の球状粒子の表面をバインダーで被覆し、この粒子の集合物を成形型内に収納して加圧し、各粒子の表面部分とその周囲に隣接配置される他の粒子の表面とを接触固定した後、同粒子間に存在する隙間部分に、リン酸カルシウム系粉末を懸濁させたスラリーを充填し、これを乾燥して、固化した後、加熱して、可燃性の球状粒子およびバインダーを熱分解して除去し、しかる後、焼結する方法が知られている(特開平7-291759

号公報)。

【0007】この方法で製造される多孔質構造の骨補填材は、十分な連通部の断面積を持っている。

【0008】しかしながら、可燃性の球状粒子を加圧により接触固定する方法において、加圧する圧力を制限し、スプリングバックによる多孔質構造の破壊については、一応考慮はされているものの、乾燥時に固定された可燃性球状粒子の寸法変化はほとんど生じないにもかかわらず、スラリーから水分が除かれ粉体の充填状態が変化する際に大きな収縮が生じるために、多孔質体を構成する骨格部分に破壊が生じ易いという問題は考慮されていない。

【0009】さらに、固定された可燃性球状粒子が熱分解され除去されるに至る温度上昇過程において固定された可燃性球状粒子は大きな熱膨張を起こすが、原料粉末の充填体からなる多孔質体を構成する骨格部分にはあまり熱膨張が生じず、そのため、熱膨張差が大きくなり、その結果、多孔質体を構成する骨格部分に破壊が生じ易いという問題も、考慮されていない。

【0010】さらに、可燃性球状粒子やバインダーが熱分解する際に大量のガスが発生し、外部に逃げ切れず、その圧力によって多孔質体の内部に亀裂が生じるという問題についても考慮されていない。

【0011】それゆえ、このような従来方法では、十分な機械的強度を発現することは困難である。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、従来技術の上記問題を解決すべくなされたものであり、機械的強度が十分で、生体親和性が高く、大半の気孔が満遍なく連通状態にあり、かつ大半の気孔内に骨芽細胞等が侵入しやすい多孔質構造を持つリン酸カルシウム系多孔質焼結体およびその製造方法を提供することを目的としている。

【0013】

【課題を解決するための手段】本発明の解決手段は、請求項1～14に記載されたリン酸カルシウム系多孔質焼結体とその製造方法である。

【0014】

【発明の実施の形態】本発明によるリン酸カルシウム系多孔質焼結体は、球状の気孔が多孔質焼結体のほぼ全体にわたって連通している。その気孔率は、55%以上90%以下(好ましくは60～85%)である。かつ、気孔間の連通部分の平均的な直径は、50 $\mu$ m以上(好ましくは100～4000 $\mu$ m)である。気孔径は、150 $\mu$ m以上(好ましくは200～5000 $\mu$ m)である。三点曲げ強さは、5MPa以上(好ましくは10MPa以上)である。

【0015】気孔率の測定方法

リン酸カルシウム系多孔質焼結体の気孔率は以下の方法で測定する。あらかじめ、被測定物のリン酸カルシウム

系多孔質焼結体と同一組成を有する焼結体を作成し、真密度計を用いて測定し真密度( $\rho_s$ )を求める。被測定物のリン酸カルシウム系多孔質焼結体を直方体もしくは円柱に加工し、その寸法を測定し計算により体積を求める。さらに、重量を測定し、重量を体積で除してその密度( $\rho$ )を求める。これらの値を用いて、気孔率(P)は、次の式により算出される。

$$[0016] \quad P = 1 - \rho / \rho_s$$

また、リン酸カルシウム系多孔質焼結体を樹脂中に包埋し、これを研磨して顕微鏡等で観察し、画像解析により気孔部分の面積( $A_g$ )および気孔部分の面積を測定した部分の面積( $A_s$ )を求める。これらの値を用いて、気孔率(P)は、次式により算出される。

$$[0017] \quad P = A_g / A_s$$

#### 気孔径の測定方法

リン酸カルシウム系多孔質焼結体の気孔径は以下の方法で測定する。リン酸カルシウム系多孔質焼結体を樹脂中に包埋し、これを研磨して顕微鏡等で観察し、画像解析によりほぼ球状の気孔面積を求める。ここで測定する気孔数は精度上多いほど良いが、一般に300個以上の気孔について測定を行えば良い。ここで求められる気孔面積はほぼ球状の気孔の一部を通過する平面での断面であり、気孔の直径ではないために、三次元的な補正を行う。

[0018] 補正の方法として、Johnson-Saltkov法を用いる。Johnson-Saltkov法では、観測される気孔の面積から、直接気孔の直径分布が得られるが、平均的な気孔径としては、気孔体積の累積分布において総気孔体積の50%を占める気孔径を算出する。

[0019] 本発明のリン酸カルシウム系多孔質焼結体は、上記のような構成上の特徴を持つために、機械的強度が十分で、生体組織と親和性が高く結合しやすいと共に、生体内で自然に消滅し、新生骨と自然に置きかえられる特性を持っている。

[0020] また、薬剤徐放性基材として用いられる場合にも、薬剤を十分に保持しうる大量の気孔と、薬剤を徐々に放出するのに有効な、気孔間の連通部を有しており、かつ、十分な強度を保有している。

[0021] ここで、気孔率を55%以上90%以下とした理由を述べる。

[0022] 気孔率が55%未満では、隣接する気孔間にてできる連通部の断面積が小さくなり、あるいは、独立した気孔が過度に多く存在するようになり、骨補填材として用いられる場合、本発明のリン酸カルシウム系多孔質焼結体の内部に十分な量の骨芽細胞等を取り込むことが困難となり、薬剤徐放性基材として用いられる場合、薬剤を十分に保持しうる気孔が確保しがたくなる。

[0023] 気孔率が90%を超えると、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の強度が著しく低下する。

[0024] また、気孔間の連通部の平均的な直径を50 $\mu$ m以上としたのは、50 $\mu$ m未満であると、骨形成に必要な細胞侵入性が得られないためである。気孔間の連通部の平均的な直径の上限は特に限定されないが、8mm程度の直径も実施可能である。

[0025] なお、気孔間の連通部の平均的な直径は、水銀圧入法で測定する。また、連通部の直径が大きすぎて水銀圧入法が適用できない場合、多孔質焼結体の断面部を顕微鏡で観察し連通部の直径を観測して、気孔間の連通部の平均的な直径を面積平均径として算出する。

[0026] リン酸カルシウム系多孔質焼結体の気孔径を150 $\mu$ m以上としたのは、150 $\mu$ m未満では、気孔間の連通部分の平均的な直径を50 $\mu$ m以上とすることが困難であるためである。気孔径の上限は特に限定していないが、10mm程度の気孔径も実施可能である。好ましい気孔径は、200~5000 $\mu$ mである。

[0027] リン酸カルシウム系多孔質焼結体の三点曲げ強さを5MPa以上としたのは、5MPa未満では、本発明のリン酸カルシウム系多孔質焼結体の所望の用途において、機械的強度が不十分なためである。三点曲げ強さの上限は特に限定されないが、100MPa程度の強度も実施可能である。

[0028] 本発明による好ましいリン酸カルシウム系焼結体においては、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の骨格部分が概略緻密化したリン酸カルシウム系焼結体からなり、その表面部分が、微細な凹凸、もしくはリン酸カルシウム系の多孔質焼結体より成る層を有する。それにより、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の比表面積が0.1m<sup>2</sup>/g以上になっている。

[0029] リン酸カルシウム系多孔質焼結体が骨補填材などの用途に使用される場合、骨生成を助ける薬剤を吸着させることが一般的である。その際、十分な吸着量を得るためには、比表面積を0.1m<sup>2</sup>/g以上(とくに0.2m<sup>2</sup>/g以上)とすることが望ましい。この観点から、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の骨格部分が概略緻密化したリン酸カルシウム系焼結体からなり、その表面部分が、適度な微細な凹凸、もしくはリン酸カルシウム系の多孔質焼結体より成る層を有する。そのような表面部分の構造により、比表面積は増加するが、著しい強度の低下は起こらない。そのため、良好な骨補填材を得ることができる。

[0030] さらに、骨補填材用途の場合、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の骨格部分の表面に微細な凹凸(気孔も含む)が存在すると、そこに破骨細胞や骨芽細胞などがとりついて活動しやすくなり、ひいては、生体内で自然に消滅し、新生骨と自然に置きかえられやすくなる。リン酸カルシウム系多孔質焼結体の骨格部分の表面が、適度に微細な凹凸、もしくは、リン酸カルシウム系の多孔質焼結体より成る層を有すると、微細な凹凸が骨補填骨について効果的に機能する。比表面積の上限は特に

限定されないが、 $100\text{ m}^2/\text{g}$ 程度の比表面積も実施可能である。

【0031】リン酸カルシウム系多孔質焼結体は、例えば、 $\text{CaHPO}_4$ 、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ 、 $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_3$ 、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 、 $\text{CaP}_2\text{O}_{11}$ 、 $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ 、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7)_2$ 、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 等を主成分とする多孔質焼結体であり、リン酸カルシウムと称される1群の化合物からなる多孔質焼結体を含む。

【0032】また、このリン酸カルシウム系多孔質焼結体を構成する、リン酸カルシウムと称される1群の化合物は、そのCa成分の一部が、Sr、Ba、Mg、Fe、Al、Y、La、Na、K、Ag、Pd、Zn、Pb、Cd、Hおよび、その他の希土類から選ばれる一種以上で置換されてもよい。また、 $(\text{PO}_4)$ 成分の一部が、 $\text{VO}_4$ 、 $\text{BO}_3$ 、 $\text{SO}_4$ 、 $\text{CO}_3$ 、 $\text{SiO}_4$ などから選ばれる一種以上で置換されてもよい。さらに、 $(\text{OH})$ 成分の一部が、F、Cl、O、 $\text{CO}_3$ 、I、Brから選ばれる一種以上で置換されてもよい。

【0033】なお、これらのリン酸カルシウムと称される1群の化合物は、通常の結晶体のほか、同型固溶体、置換型固溶体、侵入型固溶体のいずれかであっても良く、非化学量論的欠陥を含むものであっても良い。

【0034】前述のリン酸カルシウム系多孔質焼結体は、後述のリン酸カルシウム系多孔質焼結体の製造方法により提供される。

【0035】たとえば、そのような製造方法の好適な例は、リン酸カルシウム系粉末および架橋重合により硬化し得る有機物質を溶媒に分散または溶解させたスラリーを調整する工程と、このスラリーに起泡剤を添加し攪拌および/または気体導入により所定の容積まで起泡し、泡沫状態のスラリーとする工程と、泡沫状態のスラリーに架橋剤および/または架橋開始剤を添加して混合し、型内に導入して架橋重合により硬化し成形体とする工程と、この成形体を乾燥し、焼結する工程を含むものである。なお、前述のスラリー中には、分散剤、整泡剤、増粘剤などを添加してもよい。

【0036】架橋重合により硬化し得る有機物質は、ポリビニルアルコール、メタクリル酸メチル、メチルセルローズ等のほか、種々の架橋重合性を有する物質を用いることが可能である。特に、アミノ基を含む線状、分枝状、ブロック状形態を有するポリマーは、カチオン性に富み、原料粉末の分散にも寄与して良好なスラリーを作製することができ、かつ後述する架橋剤と併用して良好な架橋重合体を得ることができるために好ましい。

【0037】架橋剤は選択された架橋重合性物質を架橋する物であれば任意のものを使用することができる。特に、ポリアクリルアミド、ポリエチレンイミン、ポリプロピレンイミン等のような、アミノ基を持つ架橋重合性を有する有機物質を用いる場合には、ソルビトールポリ

グリシジルエーテル、ポリグリセロールポリグリシジルエーテル、ペンタエリスリトールポリグリシジルエーテル、ジグリセロールポリグリシジルエーテル、グルセロールポリグリシジルエーテル、ポリメチロールプロパンポリグリシジルエーテル等のエポキシ基を2以上持つエポキシ化合物を用いることが好ましい。

【0038】起泡剤としては、陰イオン性、陽イオン性、両イオン性、ノニオン性の界面活性剤を用いることができる。ただし、特に架橋重合性を有する有機物質にポリアクリルアミド、ポリエチレンイミン、プロピレンイミン等のようにアミノ基を含む線状、分枝状、ブロック状形態のポリマーを選択した場合、陰イオン性界面活性剤を用いると、そのイオン性の違いから、イオンコンプレックスを形成し、起泡操作が困難になる場合があり、この場合には、陰イオン界面活性剤を使用することは望ましくない。

【0039】リン酸カルシウム系多孔質焼結体の骨格部分が概略緻密化したリン酸カルシウム系焼結体からなり、その表面部分が微細な凹凸もしくはリン酸カルシウム系多孔質焼結体より成る層を有し、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の比表面積が $0.1\text{ m}^2/\text{g}$ 以上であるリン酸カルシウム系多孔質焼結体は、次に説明する方法によって製造できる。

【0040】たとえば、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の、概略緻密化したリン酸カルシウム系焼結体より成る骨格部分の表面を、酸によりエッチングし、骨格部分の表面に微細な凹凸を設ける。概略緻密化したリン酸カルシウム系焼結体の骨格部分の表面は酸によるエッチングを受けて、粒界部分が溶解し、その結果、微細な凹凸が骨格部分の表面に形成される。エッチングに用いる酸は、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、クエン酸などのほか、各種酸を用いることができる。また、エッチング液のpHは特に規定しない。酸の種類、濃度によりエッチング速度が異なるため、条件を調節する。ただし、ここで述べた方法では、過度にエッチングを行うと、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の強度が低下するため、リン酸カルシウム系多孔質焼結体を構成する結晶粒子の大きさによっても異なるが、結晶粒子径が $1\text{ }\mu\text{m}$ の場合、 $0.3\text{ m}^2/\text{g}$ 以下とすることが望ましい。

【0041】リン酸カルシウム系多孔質焼結体の製造方法は、次のようなエッチング法を採用するのが好ましい。すなわち、酸によるエッチング工程が、酸流路内に流路を巡るように設置されたリン酸カルシウム系多孔質焼結体の気孔内に酸を流通させる工程から成るのが好ましい。酸中にリン酸カルシウム系多孔質焼結体を浸漬した場合、多孔質焼結体表面部分はエッチングが著しいが、多孔質焼結体内部のエッチングはあまり進行しないが、本発明のようなエッチング工程を採用すれば、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の内部まで均一にエッチングを施すことが容易である。

【0042】なお、酸エッチングの後、イオン交換水などを流通させ十分に酸を洗い流し、さらに、乾燥後に熱処理を施して、表面に吸着残存している酸成分を除去する工程を設けることが更に望ましい。

【0043】リン酸カルシウム系多孔質焼結体の製造方法の別の好ましい形態においては、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の骨格部分の表面に、新たにリン酸カルシウム系粉末を含むスラリーを付着させ、乾燥し、焼結する。このようにして、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の骨格部分の表面にリン酸カルシウム系焼結体の層を設ける。その新たに設けたリン酸カルシウム系焼結体の層は、リン酸カルシウム系粉末の組成によっても異なるが、その焼結温度により多孔質にも緻密質にもすることができる。多孔質の場合、内部に概略緻密な骨格部分を含んでいるために、強度の低下を引き起こすことなく、骨格部分の表面にリン酸カルシウム系の多孔質焼結体より成る層を設けることができ、本発明のリン酸カルシウム系多孔質焼結体の比表面積を増やすことができる。緻密質の場合、スラリーはエッジ形状を持つ連通部分に付着しにくいために、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の断面形状が円形に近くなる。このために、連通部分の平均的な直径を著しく小さくすることなく、機械的強度の向上をはかることができる。

【0044】リン酸カルシウム系粉末は、例えば、 $\text{CaHPO}_4$ 、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ 、 $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 、 $\text{CaP}_4\text{O}_{11}$ 、 $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ 、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 等を主成分とする粉末であり、リン酸カルシウムと称される1群の化合物からなる粉末も含む。

【0045】また、このリン酸カルシウム系粉末を構成する。リン酸カルシウムと称される1群の化合物は、そのCa成分の一部が、Sr、Ba、Mg、Fe、Al、Y、La、Na、K、Ag、Pd、Zn、Pb、Cd、H、および、この他の希土類から選ばれる一種以上で置換されても良い。また、 $(\text{PO}_4)$ 成分の一部が、 $\text{VO}_4$ 、 $\text{BO}_3$ 、 $\text{SO}_4$ 、 $\text{CO}_3$ 、 $\text{SiO}_4$ から選ばれる一種以上で置換されても良い。さらに、 $(\text{OH})$ 成分の一部が、F、Cl、O、 $\text{CO}_3$ 、I、Brから選ばれる一種以上で置換されても良い。

【0046】なお、これらのリン酸カルシウムと称される1群の化合物は、通常の結晶体のほかに、同型固溶体、置換型固溶体、侵入型固溶体のいずれであっても良く、非化学量論的欠陥を含むものであっても良い。

【0047】なお、本発明によるリン酸カルシウム系多孔質焼結体の表面部分に、骨生成を促進する薬剤や他の効果をもつ薬剤を吸着させることも可能である。さらに、気孔の内部に骨生成を促進する薬剤や他の効果をもつ薬剤を包含させることも可能である。

【0048】また、本発明によるリン酸カルシウム系

孔質焼結体の表面部分を、コラーゲンなどの蛋白質を含む生体親和性の高い有機物質で被覆して使用することもできる。

【0049】更に又、本発明のリン酸カルシウム系多孔質焼結体の生分解特性は、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の骨格部分を構成する結晶粒子の制御、あるいは、粒子間境界に炭酸イオンなど析出させることにより、制御することが可能である。例えば、骨新生に必要な期間、多くの場合2ヶ月間から5年間の間に徐々に分解する、生分解特性を付与することができる。

【0050】本発明の好ましい製造方法の一形態では、先ず、リン酸カルシウム系粉末および架橋重合により硬化し得る有機物質を溶媒に分散または溶解させたスラリーを調整する。ここで、ボールミル等を用いて原料粉末を分散し、架橋重合により硬化し得る有機物質を溶媒に分散または溶解させてスラリーとする。このスラリーに起泡剤を添加し攪拌および／または気体導入により所定の容積まで起泡し、泡沫状態のスラリーとする。次いで、泡沫状態のスラリーに架橋剤および／または架橋開始剤を添加して混合し、型内に導入して架橋重合により硬化し成形体とする。起泡後、架橋重合により流動性を失うまでの間に、隣接する泡間の接触部分から泡同士の三重点（陵部）、四重点（頂点部分）に向けて原料粉末や溶媒などの排出が起こり、スラリーが流動性を失う時点と前後して、接触部分の液膜が壊れ、気孔間の連通部分が形成される。

【0051】この成形体を乾燥し、焼結して、リン酸カルシウム系多孔質焼結体とする。その際、乾燥は、加温下で実施することが望ましい。急激な水分の減少により成形体内部と外部の寸法差が生じ、亀裂が発生することを防止するためである。焼結は、 $800^\circ\text{C}$ 以上 $1300^\circ\text{C}$ 以下で実施することが好ましい。

【0052】気孔間の連通が本発明のリン酸カルシウム系多孔質焼結体全体に満遍なく起こるようになるには、気孔率を5%以上とすることが好ましい。満遍なく気孔が連通する条件は、パーコレーション現象が絡んでおり、ある気孔率から劇的に連通部分が增多するが、気孔率5%以上では、安定してリン酸カルシウム系多孔質焼結体全体に連通が満遍なく起こるようにしやすい。

【0053】リン酸カルシウム系多孔質焼結体の気孔率は、主としてスラリー中への気体の導入力、乾燥による収縮、焼結による収縮によって決まるが、乾燥収縮および焼結収縮を予め求めておけば、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の気孔率は、スラリー中への気体の導入力で制御できる。

【0054】リン酸カルシウム系多孔質焼結体の気孔径は、起泡剤として添加する界面活性剤の種類や濃度、スラリーの粘弾性や、架橋重合により泡沫状のスラリーが流動性を失うまでの時間により制御できる。

【0055】従って、本発明によるリン酸カルシウム系

多孔質焼結体の製造方法によれば、生体内に補填したときに各気孔内に満遍なく骨芽細胞等を侵入させることが可能な骨補填材を容易に製造することができる。

【0056】

【実施例】以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

【0057】(1) 製造方法

#### 実施例1

まず、原料粉末として水酸アパタイト粉末100g、溶媒としてイオン交換水80g、架橋重合性を有する有機物質としてポリエチレンイミン（固形分60%、数平均分子量8000~10500）12gを用いて、それらをボールミルで5時間混合してスラリーを作製した。上記と同じ組成のスラリーを192g用意し、これに起泡剤としてポリオキシエチレンラウリルエーテル（非イオン性界面活性剤）を0.8g添加し、機械的な攪拌により300cm<sup>3</sup>になるまで起泡し、泡沫状のスラリーとした。これに、架橋剤としてエポキシ化合物（ソルビトールポリグリシジルエーテル）を4g添加して、十分に攪拌し、型内に導入して、静置し、架橋重合により流動性を失いハンドリング可能な程度まで強度が発現した時点で脱型した。脱型後、加湿乾燥器および乾燥器を使用して十分に乾燥し、焼結を1200℃で行った。

【0058】このようにして得られた水酸アパタイト多孔質焼結体は、気孔率が70%、平均気孔径が200μmであり、連通部分の平均的な直径は70μmであった。また、三点曲げ強さは、15MPaであり、骨補填材用途として十分な強度を持っていた。

【0059】この試料の比表面積をBET1点法で測定したところ、0.06m<sup>2</sup>/gであった。

#### 【0060】実施例2

実施例1の方法で作製された水酸アパタイト多孔質焼結体を流路中に流れを遮るように設置し、この流路中に、pH3に調製された希塩酸を水酸アパタイト多孔体1cm<sup>2</sup>あたり50cm<sup>3</sup>/分の流量で10時間流した。この水酸アパタイト多孔質焼結体を100℃で乾燥した後、1000℃で熱処理した。

【0061】この試料をSEMにて観察したところ、水酸アパタイト多孔質焼結体の概略緻密化した骨格部分の表面に約1μmの結晶が認められた。その結晶周囲の粒界部分がおおよそ1μm程度の深さでエッチングされていた。

【0062】この水酸アパタイト多孔質焼結体は、気孔率が70%で、平均気孔径が200μmであり、連通部分の平均的な直径は75μmであった。また、三点曲げ強さは、12MPaであり、骨補填材用途として十分な強度を持っていた。

【0063】この試料の比表面積をBET1点法で測定したところ、0.15m<sup>2</sup>/gであった。

【0064】このように、酸エッチングにより著しい強

度の低下を引き起こすことなく、水酸アパタイト多孔質焼結体の概略緻密化した骨格部分の表面に微細な凹凸構造を設けて、比表面積を増加することができた。

#### 【0065】実施例3

原料粉末として水酸アパタイト粉末50g、溶媒としてイオン交換水100g、バインダとしてポリエチレンイミン（固形分60%、数平均分子量8000~10500）1gを用いて、それらをボールミルで5時間混合して、スラリーを作製した。

【0066】このスラリーに、実施例1の方法で作製された水酸アパタイト多孔質焼結体を浸漬し、余分なスラリーを脱液した後、エアブローにより更に脱液を実施して、乾燥した。

【0067】この工程を3回繰り返し、水酸アパタイト多孔質焼結体の骨格部分の表面に水酸アパタイト粉末成形体が付着したものを作製した。

【0068】これを1200℃で焼結したところ、気孔率は65%で、平均気孔径は200μmで、連通部分の平均的な直径は68μmであった。また、三点曲げ強さは、20MPaであり、骨補填材用途として十分な強度を持っていた。

【0069】この試料の骨格部分をSEMで観察したところ、骨格部分の表面に新たに追加された概略緻密な水酸アパタイト焼結体の層が観察された。

【0070】このような方法で、実施例1の機構構造を大きく変化させることなく、より強度の高いリン酸カルシウム系多孔質焼結体を作成できた。

#### 【0071】実施例4

原料粉末として水酸アパタイト粉末50g、溶媒としてイオン交換水100g、バインダとしてポリエチレンイミン（固形分60%、数平均分子量8000~10500）1gを用いて、それらをボールミルで5時間混合して、スラリーを作製した。

【0072】このスラリーに、実施例1の方法で作製された水酸アパタイト多孔質焼結体を浸漬し、余分なスラリーを脱液した後、エアブローにより更に脱液を実施して乾燥した。

【0073】この工程を3回繰り返し、水酸アパタイト多孔質焼結体の骨格部分の表面に水酸アパタイト粉末成形体が付着したものを作製した。

【0074】これを1000℃で焼結したところ、気孔率が68%、平均気孔径が200μm、連通部分の平均的な直径は68μmであった。また、三点曲げ強さは、15MPaであり、骨補填材用途として十分な強度を持っていた。

【0075】この試料の骨格部分の断面をSEMで観察したところ、骨格部分の表面に新たに形成された多孔質の水酸アパタイト焼結体の層が観察された。

【0076】この試料の比表面積をBET1点法で測定したところ、0.5m<sup>2</sup>/gであった。

【0077】このように水酸アパタイト多孔質焼結体の骨格部分の表面に新たに多孔質のアパタイト焼結体の層を設けることにより、強度の低下を引き起こすことなく、水酸アパタイト多孔質焼結体の比表面積を増加することができた。

【0078】前述の実施例1～4のリン酸カルシウム系多孔質焼結体により構成された人工骨材は、十分な断面積を持つ連通部分により互いに接続された気孔が全体にわたり分布している。したがって、この人工骨材は、生体内において十分に骨芽細胞等を侵入させ、新生骨を形成することができる。

【0079】なお、各原料やその添加量、焼結等の条件は、実施例1～4に具体的に述べたものに限るものではない。

【0080】

【発明の効果】本発明のリン酸カルシウム系多孔質焼結体により構成された人工骨材は、十分な断面積を持つ連通部分により互いに接続された気孔が全体にわたり分布している。したがって、この人工骨材は生体内において十分に骨芽細胞等を侵入させ、新生骨を形成することができる。

＊

＊【0081】また、本発明のリン酸カルシウム系多孔質焼結体は、高い気孔率でかつ互いに連通した気孔を有し、また、リン酸カルシウム系多孔質焼結体の比表面積を大きくすることが可能であり、薬剤徐放性基材として有用である。

【0082】また、本発明のリン酸カルシウム系多孔質焼結体は、生体骨中で見られる血管侵入のためのフォルクマン管、及び栄養成分補給に必要なハーバース管の役割を代替しうる気孔と連通孔を有しているため、生体内においては骨組織、軟骨組織等を材料内部とその周囲に誘導するための組織誘導容器として、また、生体外においては骨組織、軟骨組織等を材料内部で培養する組織培養容器として利用できる。

【0083】さらに、生体内部で組織誘導し、あるいは、生体外で組織培養した本発明のリン酸カルシウム系多孔質焼結体を用いて、患部の補填などを実施することが可能である。

【0084】本発明のリン酸カルシウム系多孔質焼結体の製造方法によれば、本発明の前述のリン酸カルシウム系多孔質焼結体を容易に製造することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 井村 浩一  
神奈川県秦野市曾屋30番地 東芝セラミックス株式会社開発研究所内

(72)発明者 上本 英雄  
神奈川県秦野市曾屋30番地 東芝セラミックス株式会社開発研究所内

(72)発明者 北條 顯道  
神奈川県秦野市曾屋30番地 東芝セラミックス株式会社開発研究所内

(72)発明者 田中 順三  
茨城県つくば市並木1丁目1番地 無機材料研究所内

(72)発明者 菊池 正紀  
茨城県つくば市並木1丁目1番地 無機材料研究所内

(72)発明者 末次 寧  
茨城県つくば市並木1丁目1番地 無機材料研究所内

(72)発明者 山崎 拓  
東京都港区新橋5丁目22番地10号 東芝電興株式会社内

(72)発明者 木下 雅実  
東京都港区新橋5丁目22番地10号 東芝電興株式会社内

(72)発明者 蓑輪 信昭  
東京都港区新橋5丁目22番地10号 東芝電興株式会社内

F ターム(参考) 4C081 AB02 AB04 AB06 BA13 BB06  
BB08 CA062 CA102 CA182  
CC05 CE02 CF011 CF021  
CF031 CF041 CF051 CF061  
DB03 DB04 DB06 DC12 DC14  
EA02 EA03 EA04  
4C089 AA06 BA02 BA03 BA04 BA07  
BA13 BA16 BE09 CA04 CA05  
CA08  
4C030 AA04 AA07 AA08 AA09 AA10  
AA12 AA13 AA32 AA33 AA41  
AA67 BA20 BA32 CA07 CA09